

424-488

AU 123

48405

EP 0109320

MAY 1984

05

84-135704/22	A96 B07 (B02)	FABR 03.11.82	A(3-A4A, 12-V1) B(4-A6, 4-C2, 5-A18, 7-A2, 10-C4E, 12-M10, 12-M11) 2 2 5
FABRE PSA	03.11.82-FR-018407 (23.05.84) A61k-09/26 A61k-31/52	*EP -109-320-A	
Controlled-release theophylline tablets - with hydrophilic matrix based on hydroxy-propyl methyl cellulose			tablets are pref. oblong in shape and are designed to release 10-20 (esp. 10-15)% of the (I) in the 1st hr. The tablets may be produced by mixing the components for 15-30 min. and compressing the mixt. at 3-7 (esp. 5) tonnes.
C84-057231	D/S: AT BE CH DE GB IT LI LU NL SE		
<u>TABLETS CLAIMED</u>			
Pharmaceutical tablets comprise a hydrophilic polymer matrix providing controlled release of a unit dose of theophylline (I) over ca. 12 hr. The matrix comprises 18-35 wt. % hydroxypropyl methyl cellulose (II), 7.5-22.5 wt. % of a hydrophilic binder (III) promoting hydration of (II), and 0.5-1 wt. % of a hydrophobic lubricant (IV), all based on tablet wt.			<u>EXAMPLE</u> Specifically claimed tablets comprise 330 mg (I), H <sub>2</sub> O, 92 mg of (II) with a viscosity of 100 cP, 25 mg of (III) with a viscosity of 15,000 cP, 80 mg lactose, 5 mg Mg stearate and 3 mg colloidal silica. (35pp367 EDDwgNo0/0). (F) ISR:- US4259314; FR2070139; US4261970; FR2120101; AT-347039;
<u>PREFERRED COMPSN.</u>			
The tablets pref. contain 300 mg(I) and 20-26 wt.%(II), the (I) : (II) wt. ratio being 1 - 3 : 1. The av. particle size of (I) is pref. 40-60 microns and that of (II) is pref. 65-85 microns. (II) may be a mixt. of prods. with different viscosities, pref. 100-15,000 cP (2% at 20°C).			
(III) is esp. lactose and (IV) is esp. Mg stearate. The			

EP-109320-A

EXHIBIT 310

**Controlled release theophyllin tablets and process for producing them.**

Patent Number: EP0109320  
Publication date: 1984-05-23  
Inventor(s): BOUGARET JOEL;; DARBEAU DANIEL  
Applicant(s): FABRE SA PIERRE (FR)  
Requested Patent: ☐ EP0109320, B1  
Application Number: EP19830402073 19831025  
Priority Number(s): FR19820018407 19821103  
IPC Classification: A61K9/26; A61K31/52  
EC Classification: A61K31/52, A61K9/20H6F2  
Equivalents: CA1205385, DE3364276D, ☐ ES8405618, ☐ FR2535202, ☐ PT77581, ZA8308058  
Cited Documents: US4259314; FR2070139; US4261970; FR2120101; AT347039

**Abstract**

1. Pharmaceutical tablet constituted by a hydrophilic polymeric matrix permitting controlled and constant release of a unitary therapeutic dose of theophyllin during a period of approximately 12 hours, of the type comprising at least one polymer derived from cellulose and a lubricating agent, characterised in that it contains : . an effective therapeutic quantity of theophyllin ; . from 18% to 35% by weight as a ratio of the total weight of the tablet of at least one hydroxypropylmethylcellulose by way of hydrophilic polymer, the hydroxypropylmethylcellulose(s) having a viscosity of 2% weight for weight at 20 degrees C between  $10^{-1}$  Pa.s and 15 Pa.s ; . from 7.5% to 22.5% by weight as a ratio of the total weight of the tablet of lactose favouring hydration of the polymer, and . 0.5% to 1% by weight as a ratio of the total weight of the tablet of an internal hydrophobic lubricating agent, and in that the weight ratio of the theophyllin expressed in anhydrous weight as a ratio to the polymer is between 1 and 3.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11)

Numéro de publication:

**0 109 320****A1**

(12)

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21)

Numéro de dépôt: 83402073.7

(51)

Int. Cl.<sup>3</sup>: **A 61 K 9/26, A 61 K 31/52**

(22)

Date de dépôt: 25.10.83

(30)

Priorité: 03.11.82 FR 8218407

(71)

Demandeur: **PIERRE FABRE S.A.**, 125, rue de la  
Falsanderie, F-75116 Paris (FR)

(43)

Date de publication de la demande: 23.05.84  
Bulletin 84/21

(72)

Inventeur: **Bougaret, Joel**, 22 rue de Saint Ouen,  
F-75018 Paris (FR)  
Inventeur: **Darbeau, Daniel**, 53 rue Ganneron,  
F-75018 Paris (FR)

(84)

Etats contractants désignés: **AT BE CH DE GB IT LI LU  
NL SE**

(74)

Mandataire: **Ahner, Francis et al, CABINET  
REGIMBEAU 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR)**

(54)

**Comprimés de théophylline à libération contrôlée et leur procédé de fabrication.**

(57)

La présente invention concerne de nouveaux comprimés de théophylline, type matrice hydrophile, à libération contrôlée selon un processus d'ordre zéro et leur procédé de fabrication.

Les comprimés selon l'invention se caractérisent en ce qu'il contient: une quantité thérapeutique efficace de théophylline; d'environ 18% à environ 35% en poids par rapport au poids total du comprimé d'au moins une hydroxypropylméthylcellulose à titre de polymère hydrophile; d'environ 7,5% à environ 22,5% en poids par rapport au poids total du comprimé d'un agent liant hydrophile favorisant l'hydratation du polymère, et d'environ 0,5% à environ 1% en poids par rapport au poids total du comprimé d'un agent lubrifiant interne hydrophobe.

**EP 0 109 320 A1**

COMPRIMES DE THEOPHYLLINE A LIBERATION CONTROLEE  
ET LEUR PROCEDE DE FABRICATION.

La présente invention concerne de nouveaux comprimés pharmaceutiques constitués par une matrice polymère hydrophile permettant une libération contrôlée et constante d'une dose thérapeutique unitaire de théophylline pendant un intervalle de temps d'environ 12 heures, ainsi que leur procédé de fabrication.

La fabrication de ce type de matrices hydrophiles consiste généralement à mélanger un principe actif relativement soluble avec un agent gélifiant de viscosité élevée, par exemple constitué par un polymère ou une gomme hydrophile non digestible. L'obtention de ces matrices fait appel à la compression directe ou à la granulométrie sèche ou humide, on peut donc y adjoindre suivant les cas divers autres excipients.

De nombreux agents viscosifiants sont mentionnés dans la littérature, depuis les polymères naturels tels que les alginates et les pectines, jusqu'aux dérivés synthétiques ou semi-synthétiques.

En fait, si grand nombre de travaux se sont succédés pour décrire les principes de base, les recherches

orientées vers la mise en évidence de l'influence de la formulation, des facteurs technologiques de fabrication et des mécanismes régissant la libération du principe actif à partir de ces matrices en sont souvent restées  
5 aux stades fondamentaux sans parvenir à maîtriser l'ensemble de ces paramètres en vue d'élaborer une forme galénique qui puisse se concevoir industriellement.

Les connaissances sur la théophylline et les besoins des cliniciens font par exemple choisir un seul dosage  
10 unitaire de 300 mg (exprimé en anhydre) pour adulte .

Du fait de la posologie moyenne efficace  $\geq 600$  mg/jour, il convient donc que la forme pharmaceutique assure une libération contrôlée du principe actif pendant environ  
12 heures, ce qui correspond approximativement à la  
15 durée maximale de transit d'une forme galénique au niveau d'une zone d'absorption potentielle.

Les caractéristiques biogaléniques de la forme matrice hydrophile doivent permettre d'envisager une posologie journalière simple en deux prises par jour.

20 Du fait de la grande variété interindividuelle, il est toutefois nécessaire de pouvoir adapter la posologie. Pour faciliter cette adaptation, il est avantageux de concevoir une forme sécable. La caractéristique de sécabilité constitue l'une des originalités de la matrice  
25 hydrophile selon l'invention, puisqu'elle supprime ainsi l'utilisation simultanée de deux dosages unitaires (100 et 200 mg par exemple) ce qui est impossible avec toutes les formes pharmaceutiques du type microgranules ou matrices non homogènes.

Pour cela, avant même de pouvoir concevoir la  
sécabilité de la matrice, il convient de maîtriser  
parfaitement la cinétique de libération à partir de la  
surface globale du comprimé, après quoi seulement  
5 l'orientation vers une forme sécable pourra être envisagée.  
Il s'agira d'obtenir, par fractionnement, deux demi-  
matrices identiques entre elles et présentant des caractéristiques biogaléniques proches de la matrice entière.

Il apparaît souhaitable que le poids moyen du  
10 comprimé pour adulte soit avantageusement compris au  
maximum entre 500 et 550 mg.

La théophylline utilisée est par exemple une base  
monohydratée choisie sur des critères physicochimiques  
particuliers, la quantité utilisée équivalente à 300 mg  
15 de principe actif anhydre correspond à 330 mg de produit  
monohydraté. D'emblée il est possible de constater que le  
pourcentage de théophylline atteindra 60 à 66 % du poids  
global du comprimé, ce qui constitue a priori un handicap  
majeur pour la mise au point de la formulation. En effet,  
20 dans ces conditions, la fraction disponible pour les  
excipients se trouve considérablement limitée.

Il a donc fallu opérer un choix judicieux sur le  
polymère hydrophile à utiliser, à la fois qualitativement  
et quantitativement. Pour mieux comprendre la mise au  
25 point du produit et le caractère inventif de l'application  
à la théophylline des matrices hydrophiles, il convient  
de bien sérier le processus de libération d'une substance  
médicamenteuse incorporée dans ce type de forme pharmaceutique. Il se subdivise en quatre stades essentiels :

Stade 1 : pénétration du milieu de dissolution dans le comprimé avec libération simultanée d'une faible quantité de principe actif.

5      Stade 2 : gonflement de la gomme hydrophile par absorption d'eau et formation d'une barrière gélifiée.

Stade 3 : pénétration du liquide dans les zones profondes du comprimé par diffusion à travers la couche gélifiée et dissolution du principe actif.

10      Stade 4 : diffusion en retour du principe actif dissous à travers la membrane gélifiée.

Les deux premiers stades constituent la phase d'hydratation qui est grandement influencée par les qualités intrinsèques du polymère, des adjuvants et du principe actif lui-même. Le comprimé mis en contact  
15 avec le milieu de dissolution va être rapidement mouillé et, de ce fait, assurer la solubilisation instantanée d'une faible quantité de principe actif.

La phase d'hydratation pendant laquelle s'établit le réseau hydrophile détermine la libération, cette  
20 période correspond à une modification profonde de la matrice.

Le polymère retenu est l'hydroxypropylméthylcellulose qui peut être utilisé sous différentes viscosités nominales. Il s'est avéré que cette dernière permet d'obtenir  
25 un bon réseau hydrophile et une gélification correcte sous certaines conditions et pour des concentrations particulières.

L'incorporation d'un agent liant est particulièrement délicate, en effet, la quantité de polymère hydrophile  
30 utilisée ne permet pas l'utilisation d'un agent inerte insoluble qui aura tendance à jouer le rôle de désintégrant condamnant ainsi l'utilisation de composés hautement liant comme les celluloses microcristallines.

Conformément à la présente invention, le choix s'est porté sur l'utilisation d'un agent liant hydrophile, tel que le lactose, qui, tout en jouant ainsi le rôle de liant, favorise par son hydrophilie l'hydratation de la matrice et l'écoulement du mélange.

Il convient cependant de noter que le gonflement rapide de la matrice a tendance à lui donner un aspect pelucheux, et l'on assiste alors à une érosion qui perturbe la phase de diffusion.

La solution a été apportée par l'utilisation simultanée d'un agent lubrifiant interne hydrophobe. En effet, de façon à diminuer l'adhérence des poudres sur les poinçons, il a été adjoint au mélange par exemple du stéarate de magnésium. Il a ainsi été observé que le gonflement de la matrice fait apparaître un phénomène nouveau. L'hydratation est beaucoup plus lente du fait de la pellicule hydrophobe de stéarate de magnésium, et le comprimé subit alors une gélification progressive sans érosion et de façon homogène. La phase d'hydratation est alors maîtrisée et la quantité libérée à l'instant  $t = 1 \text{ h}$ , soit  $q_1$ , peut être quantifiée précisément.

D'autre part, les particules de théophylline enrobées d'un film hydrophobe se dissolvent plus lentement et, le principe actif mis progressivement en solution à l'intérieur de la matrice va pouvoir diffuser selon la loi de Fick assurant une libération lente et constante. Cette seconde phase ou phase de diffusion stationnaire est caractérisée par la constante  $k_r$  ; on obtient alors une cinétique d'ordre zéro caractérisant la forme pharmaceutique objet de la présente invention.



Conformément à la présente invention, le comprimé pharmaceutique contient :

- . une quantité thérapeutique efficace de théophylline ;
- . d'environ 18 % à environ 35 % en poids par rapport  
5 au poids total du comprimé d'au moins une  
hydroxypropylméthylcellulose à titre de polymère  
hydrophile ;
- . d'environ 7,5 % à environ 22,5 % en poids par rapport  
au poids total du comprimé d'un agent liant  
10 hydrophile favorisant l'hydratation du polymère, et
- . d'environ 0,5 % à environ 1 % en poids par rapport  
au poids total du comprimé d'un agent lubrifiant  
interne hydrophobe.

15 Une large expérimentation pratique a permis de  
retenir un certain nombre d'autres caractéristiques  
additionnelles favorisant une bonne libération contrôlée  
de la théophylline.

C'est ainsi que le rapport pondéral optimal du  
polymère hydrophile par rapport au poids total du  
20 comprimé est avantageusement compris entre environ 20 %  
et environ 26 %.

Selon une autre caractéristique de la présente  
invention, le rapport pondéral de la théophylline  
-exprimé en poids de principe actif anhydre- par rapport  
25 au polymère est avantageusement compris entre environ  
1 et environ 3 .

Pour obtenir un comprimé pharmaceutique présentant  
une bonne stabilité et de bonnes propriétés de libération  
contrôlée, il est souhaitable d'utiliser une théophylline  
30 et une ou plusieurs hydroxypropylméthylcelluloses pré-  
sant des granulométries compatibles. La granulométrie

de la théophylline, déterminée par ultra-sons, est par exemple avantageusement choisie de manière qu'environ 70 % à environ 90 % des particules de théophylline sont distribués entre environ 25 $\mu$  et environ 85 $\mu$ , avec une médiane en poids comprise entre environ 40 $\mu$  et environ 60 $\mu$ . La granulométrie de l'hydroxypropyl-méthylcellulose, déterminée par ultra-sons, est par exemple avantageusement choisie de telle manière qu'environ 65 % à environ 85 % des particules de polymère sont distribués entre environ 25 $\mu$  et environ 105 $\mu$ , avec une médiane en poids comprise entre environ 65 $\mu$  et environ 85 $\mu$ .

Tel que cela a déjà été exprimé précédemment, le polymère hydrophile retenu conformément à la présente invention est une hydroxypropylméthylcellulose ou encore un mélange de plusieurs hydroxypropylméthylcelluloses de viscosités nominales différentes. Selon une caractéristique avantageuse de la présente invention, la ou les hydroxypropylméthylcellulose(s) présente(nt) une viscosité à 2 % poids/poids à 20°C comprise entre environ 100 cP et environ 15000 cP.

La nature et les quantités relatives de chaque constituant du comprimé objet de la présente invention ont également été soigneusement déterminées afin d'obtenir un pourcentage de théophylline libéré au cours de la première heure suivant l'ingestion qui est compris entre environ 10 % et environ 20 %, de préférence entre environ 10 % et environ 15 %.

Au cours des diverses expérimentations réalisées, il est apparu qu'un certain nombre de paramètres de mise en oeuvre du procédé de fabrication des comprimés pouvaient également avoir une influence sur les propriétés physiques

et thérapeutiques du comprimé de théophylline. Deux  
paramètres particuliers se sont avérés influencer  
de façon déterminante les propriétés du comprimé, à  
savoir la force de compression et le temps de mélange  
5 du stéarate de magnésium.

Il a donc tout d'abord été étudié l'influence de la  
force de compression sur un mélange réalisé en pré-  
formulation. Cette étude a eu pour but de déterminer la  
relation existant entre la force de compression et la  
10 résistance à l'écrasement, entre la force de compression  
et la quantité  $q_1$  de principe actif libéré à l'instant  
 $t = 1$  h, et enfin entre la force de compression et la  
constante de vitesse de libération  $k_r$ .

Les conditions opératoires de cette expérimentation  
15 sont les suivantes :

mélange des matières premières , - Théophylline (T)  
sur mélangeur cubique : - Hydroxypropylméthylcellu-  
lose(s) (HPMC)  
- Lactose (L)  
- Silice colloïdale (SC)

20 pendant 20 minutes.

Adjonction de stéarate de magnésium (SMg) et mélange  
10 minutes.

Compression sur alternative Korsch équipée de jauges de  
contraintes-poinçons ronds de 1 cm<sup>2</sup> de surface.

25 Force de compression exprimée en Newtons (F).

Résistance à l'écrasement (RE) sur appareil Schleuniger  
mesurée en kp, 1 heure après la compression.

$q_1$  exprimée en % dissous à  $t = 1$  h.

$k_r$  exprimée en % h<sup>-1</sup> (quantité dissoute/heure).

30 Les résultats observés ont été répertoriés dans le  
tableau I suivant :

TABLEAU I

F	RE	$q_1 \pm \sigma$	$k_r$
7.500	6,83	$20,54 \pm 1,91$	4,29
10.000	10,00	$18,90 \pm 0,97$	4,49
12.500	12,27	$17,21 \pm 1,77$	4,25
15.000	13,27	$15,97 \pm 2,07$	4,28
17.500	14,97	$16,01 \pm 1,02$	4,31
20.000	17,83	$16,07 \pm 2,10$	4,18

10 Pour déterminer l'influence du temps de mélange  
 du stéarate de magnésium, on opère sur la formulation définitive avec des poinçons oblongs de 16 mm x 7 mm et une pression constante ( $\sim 10.000$  N). On mesure ainsi la quantité  $q_1$  libérée à l'instant  $t = 1$  h et on détermine la constante de vitesse de libération  $k_r$   
 15 entre 1 heure et 8 heures.

Les résultats observés sont répertoriés dans le tableau II ci-après :

TABLEAU II

Conditions de mélange	temps en minutes	$q_1 \pm \sigma$	$k_r$
T + HPMC + L + SC + SMg	20 10	$20,45 \pm 0,58$	5,62
T + HPMC + L + SC + SMg	15	$20,47 \pm 2,54$	5,64
T + HPMC + L + SC + SMg	30	$16,89 \pm 0,98$	5,75

Ces différentes expérimentations ont amené à conclure :

- 1) que la pression n'influence pas la constante de vitesse de libération ( $k_r$ ) ce qui constitue le point remarquable de cette forme, la cinétique étant toujours d'ordre zéro entre 1 h et 8 h quelle que soit la force appliquée;
  - 2) que la quantité  $q_1$  libérée à  $t = 1$  h diminue significativement lorsqu'on augmente  $F$  pour se stabiliser à partir de 15.000 Newtons;
  - 3) que la résistance à l'écrasement croît parallèlement à l'augmentation de la force de compression, étant bien entendu que la relation qui s'en dégage ne s'applique qu'à un temps de mélange du stéarate de magnésium strictement défini, et
  - 4) comme on pouvait s'y attendre on note le rôle important du temps de mélange du stéarate de magnésium avec les autres excipients sur la vitesse d'hydratation de la matrice et par conséquent sur la quantité libérée à  $t = 1$  h ; par contre, ce temps de mélange ne paraît pas influencer la constante de vitesse de libération  $k_r$ .
- Si l'on rappelle l'un des buts initial de la présente invention, à savoir obtenir une valeur de  $q_1$  comprise entre environ 10 et environ 20 % et de préférence entre environ 10 % et environ 15 % afin de minimiser au maximum la fluctuation de théophyllinémie due à cette première phase, il convient donc de mieux contrôler cette phase d'hydratation de la matrice.

Pour diminuer la quantité  $q_1$ , deux solutions sont donc a priori envisageables :

Ces différentes expérimentations ont amené à conclure :

- 1) que la pression n'influence pas la constante de vitesse de libération ( $k_r$ ) ce qui constitue le point remarquable de cette forme, la cinétique étant toujours d'ordre zéro entre 1 h et 8 h quelle que soit la force appliquée;
  - 2) que la quantité  $q_1$  libérée à  $t = 1$  h diminue significativement lorsqu'on augmente  $F$  pour se stabiliser à partir de 15.000 Newtons;
  - 3) que la résistance à l'écrasement croît parallèlement à l'augmentation de la force de compression, étant bien entendu que la relation qui s'en dégage ne s'applique qu'à un temps de mélange du stéarate de magnésium strictement défini, et
  - 4) comme on pouvait s'y attendre on note le rôle important du temps de mélange du stéarate de magnésium avec les autres excipients sur la vitesse d'hydratation de la matrice et par conséquence sur la quantité libérée à  $t = 1$  h ; par contre, ce temps de mélange ne paraît pas influencer la constante de vitesse de libération  $k_r$ .
- Si l'on rappelle l'un des buts initial de la présente invention, à savoir obtenir une valeur de  $q_1$  comprise entre environ 10 et environ 20 % et de préférence entre environ 10 % et environ 15 % afin de minimiser au maximum la fluctuation de théophyllinémie due à cette première phase, il convient donc de mieux contrôler cette phase d'hydratation de la matrice.
- Pour diminuer la quantité  $q_1$ , deux solutions sont donc a priori envisageables :

- soit augmenter la force de compression F tout en conservant un temps de mélange de 10 ou 15 minutes ; néanmoins, la force à appliquer plus importante risque d'entraîner des problèmes d'usure plus marqués de l'outillage à long terme;

- soit augmenter le temps de mélange du stéarate de magnésium, ce qui permet de diminuer notablement la quantité  $q_1$ . Cependant, il faudra veiller à ne pas perdre les propriétés de cohésivité du mélange, afin d'obtenir une résistance à l'écrasement satisfaisante du comprimé. Il a ainsi été déterminé qu'il convenait de ne pas dépasser un temps de mélange d'environ 30 minutes, particulièrement si l'on opère au mélangeur planétaire.

De plus, l'augmentation du temps de mélange entraîne une meilleure lubrification qui permet de diminuer la force d'éjection.

Au vu des résultats dégagés par les précédentes études, la possibilité de contrôler au mieux la phase d'hydratation de la matrice consiste à jouer à la fois sur le temps de mélange du stéarate de magnésium et sur la force de compression.

Conformément au procédé de fabrication industrielle selon la présente invention, on mélange l'ensemble des constituants pendant une période comprise entre environ 15 minutes et environ 30 minutes, et l'on réalise la mise en forme des comprimés par compression sous une pression moyenne d'environ 3 tonnes à environ 7 tonnes, de préférence sous une force de compression environ égale à 5 tonnes.

Les conditions opératoires d'une fabrication industrielle peuvent par exemple être vérifiées de la manière suivante.

Possédant une bonne maîtrise de la forme pharmaceutique, il s'est avéré judicieux de passer de la forme ronde classique et difficilement sécable, à une forme oblongue, par exemple 16 mm x 7 mm x 5 mm (L x l x e) avec barre de cassure sur la face supérieure. La forme oblongue présente l'avantage d'un fractionnement aisé, de plus la cassure très franche assure non seulement un poids équivalent des deux demi-comprimés mais, ce qui est remarquable, la libération de la théophylline à partir de ces deux demi-matrices conserve le profil de la cinétique du comprimé entier comme le témoignent les tests réalisés in vitro.

L'étude in vivo réalisée sur 6 sujets adultes volontaires sains a montré des cinétiques plasmatiques superposables.

Le fait d'avoir utilisé un agent lubrifiant interne hydrophobe, ce qui peut paraître contradictoire au sein d'une matrice hydrophile constituée par ailleurs uniquement d'excipients hydrophiles, permet d'obtenir un meilleur contrôle de la phase d'hydratation de la matrice pendant laquelle s'établit le réseau hydrophile qui détermine la libération.

Cette période correspond à une modification profonde de la matrice en vue de l'établissement de la cinétique de libération, un gonflement homogène sans déformation notable, ni peluchage du comprimé durant cette phase d'hydratation conditionne la qualité de la libération durant la seconde phase du processus ou phase de diffusion stationnaire. L'utilisation de cet antagonisme hydrophilie-hydrophobicité, associé à une formulation judicieuse, permet une hydratation contrôlée des macromolécules au contact des fluides et donne naissance à



une barrière gélifiée au travers de laquelle le principe actif, mis progressivement en solution à l'intérieur de la matrice, va pouvoir diffuser et assurer une libération lente et constante.

5 Dans le cas particulier des comprimés de théophylline, on obtient une forme pharmaceutique qui présente in vitro une cinétique de libération d'ordre zéro et qui permet, in vivo, de minimiser les fluctuations de la théophyllinémie tout en  
10 maintenant une thérapeutique efficace.

La mise au point d'une matrice homogène a également permis la réalisation d'une forme sécable. En effet, la sécabilité d'une forme à libération contrôlée n'est envisageable que dans la mesure  
15 où l'on obtient des demi-matrices qui présentent des paramètres biogaléniques identiques à ceux de la forme entière. Ceci est parfaitement réalisable dans le cas particulier des comprimés de théophylline selon l'invention qui présentent une cinétique de  
20 libération d'ordre zéro et une différence négligeable dans la constante de vitesse de libération  $k_r$ . Dans le cas des comprimés de l'invention, le parfait contrôle de l'hydratation et de la diffusion de la théophylline au sein de la trame gélifiée autorise  
25 le fractionnement de la matrice hydrophile. Il est donc possible d'obtenir deux fractions de comprimés qui conservent les paramètres biogaléniques de la matrice entière.

Après avoir maîtrisé, à la suite des études fondamentales, la libération in vitro de la théophylline à partir de la matrice selon un processus d'ordre zéro, les premiers résultats obtenus in vivo ont rapidement confirmé l'intérêt de cette forme pharmaceutique.

L'étude d'un lot pilote possédant in vitro une constante de libération ( $k_r$ ) de  $7,00 \text{ \%} \cdot \text{h}^{-1}$  avec un  $q_1$  de 15 % assure après dose unique de 300 mg chez deux volontaires sains une théophyllinémie proche de  $5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  entre la 3ème heure et la 12ème heure. La simulation des taux sanguins à l'état d'équilibre permet d'envisager, pour ces deux sujets témoins et sur la base d'une posologie de 600 mg/jour une théophyllinémie à l'état d'équilibre voisine de 10 à  $15 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ .

Au vu de ces résultats, la fabrication de deux lots A et B (réalisés à une semaine d'intervalle dans des conditions de fabrication industrielle) a été programmée.

Les normes suivantes ont été établies :

- La valeur de  $q_1$  représentant le pourcentage libéré pendant la première heure a été fixée à  $15 \% \pm 5\%$  compte tenu de la libération instantanée de la théophylline qui se trouve à la périphérie de la matrice.

$$10 \leq q_1 \quad (\%) \leq 20$$

- La valeur de  $k_r$ , constante de vitesse de libération, a été fixée à :

$$4,50 \leq k_r \quad (\% \cdot \text{h}^{-1}) \leq 11,00$$

5 La prochaine étape a donc consisté à valider au plan galénique la forme pharmaceutique par l'étude et la comparaison in vitro des lots A et B par rapport au lot pilote. Ces lots correspondent à une composition particulière correspondant à l'exemple précis énoncé précédemment.

10 La validation galénique a ainsi permis de vérifier :

- la conformité des lots A et B
- la faible variabilité des paramètres de dissolution au sein d'un même lot
- la validité de l'équation linéaire  $q = k_r t + b$ , donc de type  $y = ax + b$
- la sécabilité de la matrice.

15 CONFORMITE DES LOTS A ET B

Les études in vitro portant sur la cinétique de dissolution, détermination du pourcentage de théophylline libérée en fonction du temps en heure, sont mentionnées dans le tableau IV ci-après :

TABLEAU IV

Pourcentage dissous cumulé ( n = 6)								
Lot A	q <sub>1</sub>	q <sub>2</sub>	q <sub>3</sub>	q <sub>4</sub>	q <sub>5</sub>	q <sub>6</sub>	q <sub>7</sub>	q <sub>8</sub>
m	12,81	19,01	23,99	29,55	34,31	39,34	43,95	48,87
s	0,52	1,09	0,59	0,72	0,72	0,82	1,13	1,50
CV	4,05	5,7	2,45	2,45	2,10	2,10	2,60	3,10
Lot B	q <sub>1</sub>	q <sub>2</sub>	q <sub>3</sub>	q <sub>4</sub>	q <sub>5</sub>	q <sub>6</sub>	q <sub>7</sub>	q <sub>8</sub>
m	12,07	17,36	22,77	28,12	33,31	37,77	43,23	49,10
s	0,68	0,76	0,55	0,43	0,73	1,00	1,16	1,58
CV	5,65	4,40	2,40	1,55	2,20	2,65	2,70	3,20

m = moyenne      s = écart type      n = nombre

CV = coefficient de variation (pourcentage de l'écart type (s) par rapport à la valeur moyenne correspondante (m)).

La linéarisation des cinétiques selon l'équation  
 $q = k_r t + b$  fait apparaître :

pour le lot A .....  $q = 5.09t + 8.55$   $r^2 = 0.999$

pour le lot B .....  $q = 5.22t + 6.96$   $r^2 = 0.999$

5 Le respect des normes est donc bien assuré comme le  
montre le tableau V ci-dessous :

TABLEAU V

	<div> <div>n° lot</div> <div>Normes</div> </div>	Lot pilote	A	B
10 $q_1$ (%)	$10 \leq q_1 \leq 20$	15.00	12.81	12.07
$k_r$ (%·h <sup>-1</sup> )	$4.50 \leq k_r \leq 11.00$	7.00	5.09	5.22

La faible variabilité des paramètres de dissolution  
entre les différents lots permet d'apprécier la fiabilité  
et la reproductibilité de la technique de fabrication.

15 Les cinétiques de dissolution des lots A et B ont  
été présentées sur les figures 1 et 2 annexées.

VARIABILITE DES PARAMETRES DE DISSOLUTION AU SEIN DU  
MEME LOT

20 Dans cette étude, nous avons décomposé la cinétique  
de dissolution de chacun des 6 comprimés qui ont servi  
au calcul de la cinétique de libération moyenne du lot

A exprimée par l'équation :

$$q = k_r t + b = 5.09t + 8.55$$

et

25  $q_1 = 12.81.$

Les valeurs individuelles provenant des six comprimés sont référencées dans le tableau VI ci-dessous :

TABLEAU VI

	$q_1$	$q = k_r t + b$	$r^2$
cpr 1	12.71	$q = 5.05t + 9.03$	0.999
cpr 2	13.34	$q = 5.13t + 9.26$	0.998
cpr 3	12.07	$q = 4.98t + 8.04$	0.996
cpr 4	12.39	$q = 5.09t + 8.05$	0.999
cpr 5	13.34	$q = 5.36t + 8.22$	0.999
cpr 6	13.01	$q = 4.96t + 8.71$	0.998

La valeur moyenne de chaque paramètre avec écart type (s) et coefficient de variation (CV) sont présentés dans le tableau VII ci-après :

TABLEAU VII

	$q_1$	$k_r$
m	12.81	5.09
s	0.52	0.14
CV	4.06	2.75

Le tableau VII permet de conclure que les coefficients de variation sont très faibles, et que la valeur moyenne de l'équation de dissolution d'un lot donné est bien en première approximation le reflet de la cinétique individuelle de tout comprimé pris au hasard dans ce lot.

5

VALIDITE DE L'EQUATION LINEAIRE  $q = k_r t + b$

La libération de la théophylline hors de la matrice hydrophile est optimisée par un modèle mathématique linéaire de type  $y = ax + b$ , traduisant ainsi une cinétique d'ordre zéro.

10

Pour valider le modèle retenu, il a été montré qu'il n'existait pas de différence significative entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées à partir de l'équation moyenne du lot correspondant.

15

Les données concernant les lots A et B sont regroupées dans le tableau VIII ci-après :

Pourcentage dissous cumulé ( n = 6)									
	q <sub>1</sub>	q <sub>2</sub>	q <sub>3</sub>	q <sub>4</sub>	q <sub>5</sub>	q <sub>6</sub>	q <sub>7</sub>	q <sub>8</sub>	
Lot A	valeurs expérimentales	12,81	19,01	23,99	29,55	34,31	39,34	43,95	48,87
	valeurs calculées (q=5.09t + 8.55)	13,64	18,73	23,82	28,91	34,00	39,09	44,18	49,27
Lot B	valeurs expérimentales	12,07	17,32	22,77	28,12	33,31	37,77	43,23	49,10
	valeurs calculées (q=5.22t + 6.96)	12,18	17,40	22,62	27,84	33,06	38,28	43,50	48,72



### Test statistique

Après avoir vérifié la normalité de la distribution, un test de t pour série appariée de faible effectif a été effectué pour chacun des lots, il en résulte :

5	Lot A .....	$t = 0,142$	ddl = 7	NS
	Lot B .....	$t = 0,104$	ddl = 7	NS

Ces résultats montrent que pour un nombre de ddl de 7 et le risque de 5 %, il n'y a pas de différence significative entre valeurs expérimentales et valeurs calculées à partir de la droite de type  $y = ax + b$ , ce qui valide parfaitement le modèle retenu pour optimiser la cinétique de libération de la théophylline à partir de la forme pharmaceutique.

### Expression du flux de libération en $\text{mg.h}^{-1}$

L'expression  $q = k_r t + b$  permet bien évidemment de calculer la quantité de théophylline, exprimée en mg, et libérée à chaque instant  $t$  ; on parlera alors de flux de libération.

La constante  $k_r$  ( $\%.h^{-1}$ ) représente en effet un pourcentage de théophylline libérée par heure, exprimée par rapport à la dose théorique présente dans une matrice soit  $300 \text{ mg} = 100 \%$  ; ainsi le flux de libération "F" pour un  $k_r$  moyen de  $7,00 \%.h^{-1}$  est égal à  $21,00 \text{ mg.h}^{-1}$  ( $1 \% = 3 \text{ mg}$ ).

Les lots A et B, dont les histogrammes sont représentés à la figure 3 annexée possèdent un flux respectif moyen de  $15.27$  et  $15.66 \text{ mg.h}^{-1}$ .

SECABILITE DE LA MATRICE HYDROPHILE

Validation par pesée unitaire des demi-comprimés

5 La validation de la bonne sécabilité de la matrice est réalisée à partir de 10 comprimés pris au hasard, répertoriés  $P^1$  à  $P^{10}$  et fractionnés en deux. Les demis provenant d'un même comprimé sont indiqués :

$$P_a^1, P_b^1 \dots\dots\dots P_a^{10}, P_b^{10}$$

et pesés. Leurs poids respectifs en grammes sont référencés dans le tableau IX ci-dessous :

10

TABLEAU IX

comprimés		1	2	3	4	5
demi-comprimés	$P_a$	0,2684	0,2599	0,2605	0,2662	0,2747
	$P_b$	0,2632	0,2692	0,2705	0,2659	0,2577

15

comprimés		6	7	8	9	10
demi-comprimés	$P_a$	0,2692	0,2655	0,2511	0,2699	0,2646
	$P_b$	0,2617	0,2645	0,2769	0,2615	0,2672

Analyse statistique

Comparaison pour chaque comprimé de  $P_a/P_b$  par un test de t pour séries appariées.

TABLEAU X

	moyenne	écart-type	t	ddl	signification	CV
P <sub>a</sub>	0,2650	0,0066	0,219	9	NS	2,49
P <sub>b</sub>	0,2658	0,0055				2,07

5

En conclusion, il apparaît que les différences de poids entre les fractions a et b de chaque comprimé ne sont pas statistiquement significatives. L'obtention de demi-comprimés d'un poids unitaire pratiquement équivalent (CV < 5%) permet ainsi une adaptation précise de la posologie.

10

Validation de la cinétique de libération de deux demi-comprimés

Cette étude a eu pour but de comparer la cinétique de dissolution-comprimé entier/comprimé fractionné.

15

Les résultats obtenus sur le lot B sont mentionnés ci-après :

TABLEAU XI

Pourcentage dissous cumulé ( n = 6)								
	q <sub>1</sub>	q <sub>2</sub>	q <sub>3</sub>	q <sub>4</sub>	q <sub>5</sub>	q <sub>6</sub>	q <sub>7</sub>	q <sub>8</sub>
m	16.60	24.71	31.61	40.37	47.75	54.75	62.24	74.69
s	0.58	0.73	0.77	0.79	1.30	0.85	2.17	1.75
CV	3.49	2.95	2.44	1.96	2.72	1.55	3.38	2.34

20

Equation de dissolution :  $q = 8.11t + 7.85$   $r^2 = 0,997$

Paramètres de dissolution :  $q_1 = 16.60$   
 $k_r = 8.11$

### Analyse

5 Le profil de dissolution reste inchangé (cinétique d'ordre 0). La quantité  $q_1$  libérée pendant la première heure est conforme aux normes mentionnées. La vitesse de libération est légèrement augmentée car elle est  
 10 fonction de la surface de diffusion S de la matrice qui, dans ce cas, est précisément augmentée de deux sections. En résumé, on n'observe pas de modification profonde de la cinétique de libération de la théophylline, ce qui est dû à la présence d'un réseau structurel homogène constituant la matrice et qui autorise ainsi la sécabilité  
 15 de la forme pharmaceutique.

Les caractéristiques pharmacocinétiques des comprimés selon l'invention fractionnés en deux éléments ont été comparées à celles des comprimés entiers. Cette expérimentation a été réalisée sur six sujets tirés au sort  
 20 qui ont reçu un comprimé coupé en deux.

Les courbes moyennes de taux plasmatiques de théophylline sont représentées sur la figure 4 annexée.

A l'exception d'une faible accélération de la vitesse d'absorption due à l'augmentation de la vitesse  
 25 de libération comme démontré in vitro, il n'a pas été noté de modification de la quantité totale absorbée ni des concentrations maximales obtenues. On peut donc assurer que l'adaptation posologique peut être réalisée avec les comprimés selon l'invention de manière adéquate

par demi-comprimé, sans modifier les caractéristiques de la cinétique plasmatique de la théophylline.

Enfin, un essai d'administration répétée des comprimés selon l'invention a permis de vérifier l'obtention de l'état d'équilibre après administrations réitérées de deux comprimés par jour durant 4 jours. Pour cela six sujets ont reçu un comprimé selon l'invention matin et soir, soit 600 mg de théophylline anhydre par jour (en fait 5 sujets seulement ont terminé l'étude, le 6ème ayant présenté une sensibilité particulière à la théophylline justifiant son retrait de l'essai).

La courbe moyenne illustrant les taux plasmatiques de théophylline avant et après la prise matinale d'un comprimé le 4ème jour de traitement est présentée à la figure 5 annexée.

A l'examen du diagramme de la figure 5, on constate que l'état d'équilibre est bien atteint en 4 jours d'administration. De plus, en utilisant un programme de simulation, il a été démontré que cet état d'équilibre était en fait obtenu dès la fin du 2ème jour d'administration.

REVENDICATIONS

1/ Comprimé pharmaceutique constitué par une matrice polymère hydrophile permettant une libération contrôlée et constante d'une dose thérapeutique unitaire de théophylline pendant un intervalle de temps d'environ 12 heures, caractérisé en ce qu'il contient :

- . une quantité thérapeutique efficace de théophylline ;
- . d'environ 18 % à environ 35 % en poids par rapport au poids total du comprimé d'au moins une hydroxypropylméthylcellulose à titre de polymère hydrophile ;
- . d'environ 7,5 % à environ 22,5 % en poids par rapport au poids total du comprimé d'un agent liant hydrophile favorisant l'hydratation du polymère, et
- . d'environ 0,5 % à environ 1 % en poids par rapport au poids total du comprimé d'un agent lubrifiant interne hydrophobe.

2/ Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le rapport pondéral du polymère hydrophile par rapport au poids total du comprimé est compris entre environ 20 % et environ 26 %.

3/ Comprimé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le rapport pondéral de la théophylline -exprimé en poids anhydre- par rapport au polymère est compris entre environ 1 et environ 3.

4/ Comprimé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il contient de l'ordre de 300 mg de théophylline anhydre.

5/ Comprimé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la théophylline et l'hydroxypropylméthylcellulose utilisées présentent des granulométries compatibles.

6/ Comprimé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la granulométrie de la théophylline, déterminée par ultra-sons, est telle qu'environ 70 % à environ 90 % des particules sont distribués entre environ 25  $\mu$  et environ 85  $\mu$  , avec une médiane en poids comprise entre environ 40 $\mu$  et environ 60 $\mu$  .

7/ Comprimé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la granulométrie de l'hydroxypropyl-méthylcellulose déterminée par ultra-sons est telle qu'environ 65 % à environ 85 % des particules de polymère sont distribués entre environ 25 $\mu$  et environ 105 $\mu$  , avec une médiane en poids comprise entre environ 65 $\mu$  et environ 85 $\mu$  .

8/ Comprimé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le polymère hydrophile est une hydroxypropylméthylcellulose ou un mélange de plusieurs hydroxypropylméthylcelluloses de viscosités nominales différentes.

9/ Comprimé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la ou les hydroxypropylméthylcellulose(s) présente(nt) une viscosité à 2 % poids/poids à 20°C comprise entre environ 100 cP et environ 15000 cP.

10/ Comprimé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'agent liant hydrophile est le lactose.

11/ Comprimé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'agent lubrifiant interne hydrophobe est le stéarate de magnésium.

12/ Comprimé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que le pourcentage de théophylline libéré au cours de la première heure suivant l'ingestion est compris entre environ 10 % et environ 20 %.

13/ Comprimé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le pourcentage de théophylline libéré au cours de la première heure suivant l'ingestion est compris entre environ 10 % et environ 15 %.

5 14/ Comprimé selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il est sécable et qu'il présente de préférence une forme oblongue.

15/ Comprimé selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisé en ce qu'il présente la composition suivante :

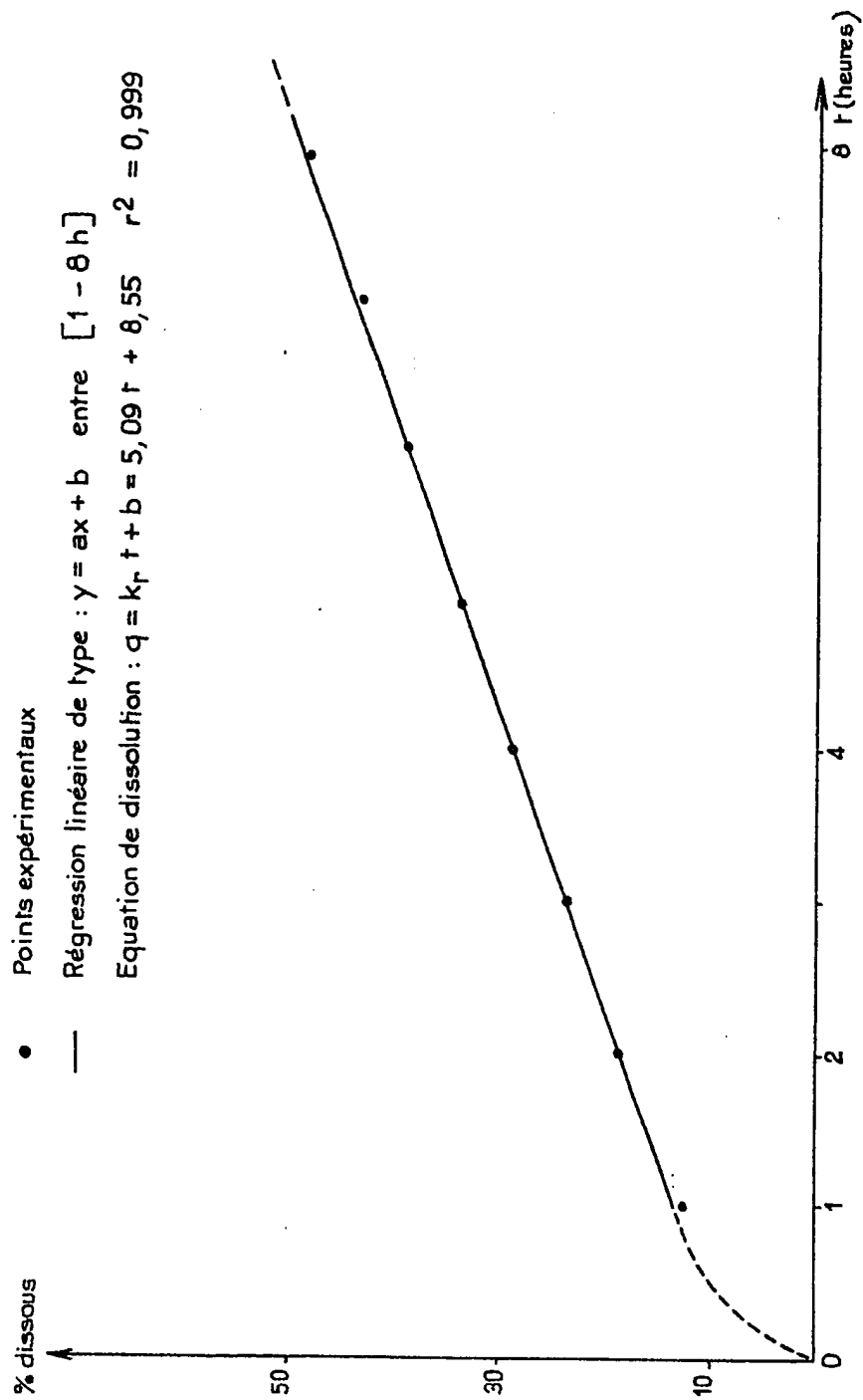
10	Théophylline monohydratée .....	330 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose (100 cP) ...	92 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose (15000 cP) ..	25 mg
	Lactose .....	80 mg
	Stéarate de magnésium .....	5 mg
15	Silice colloïdale .....	3 mg
		<hr/>
		Total .... 535 mg

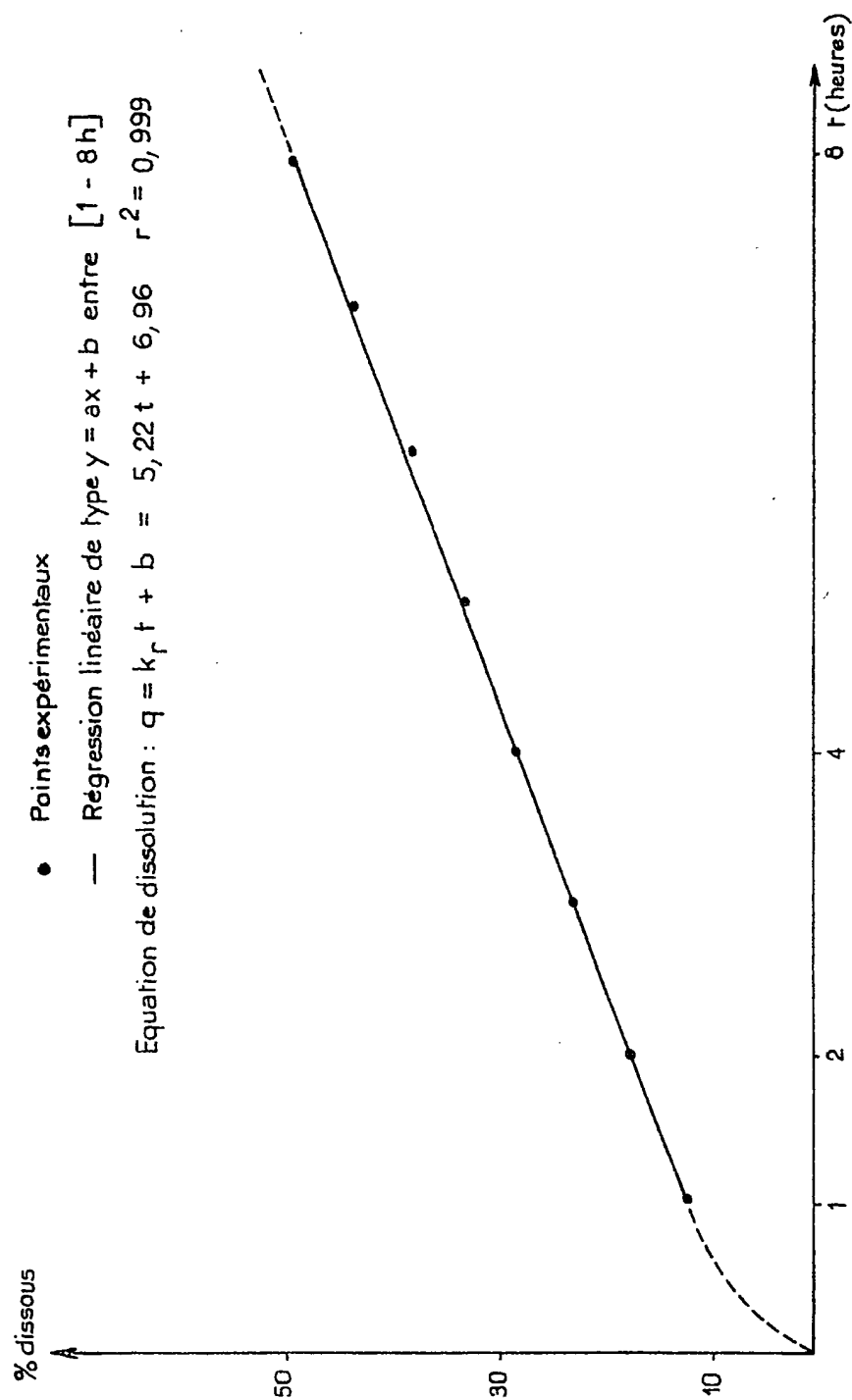
16/ Procédé de fabrication d'un comprimé selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que l'on mélange l'ensemble des constituants pendant une période  
20 comprise entre environ 15 minutes et environ 30 minutes, puis que l'on réalise la mise en forme des comprimés par compression sous une pression moyenne d'environ 3 tonnes à environ 7 tonnes.

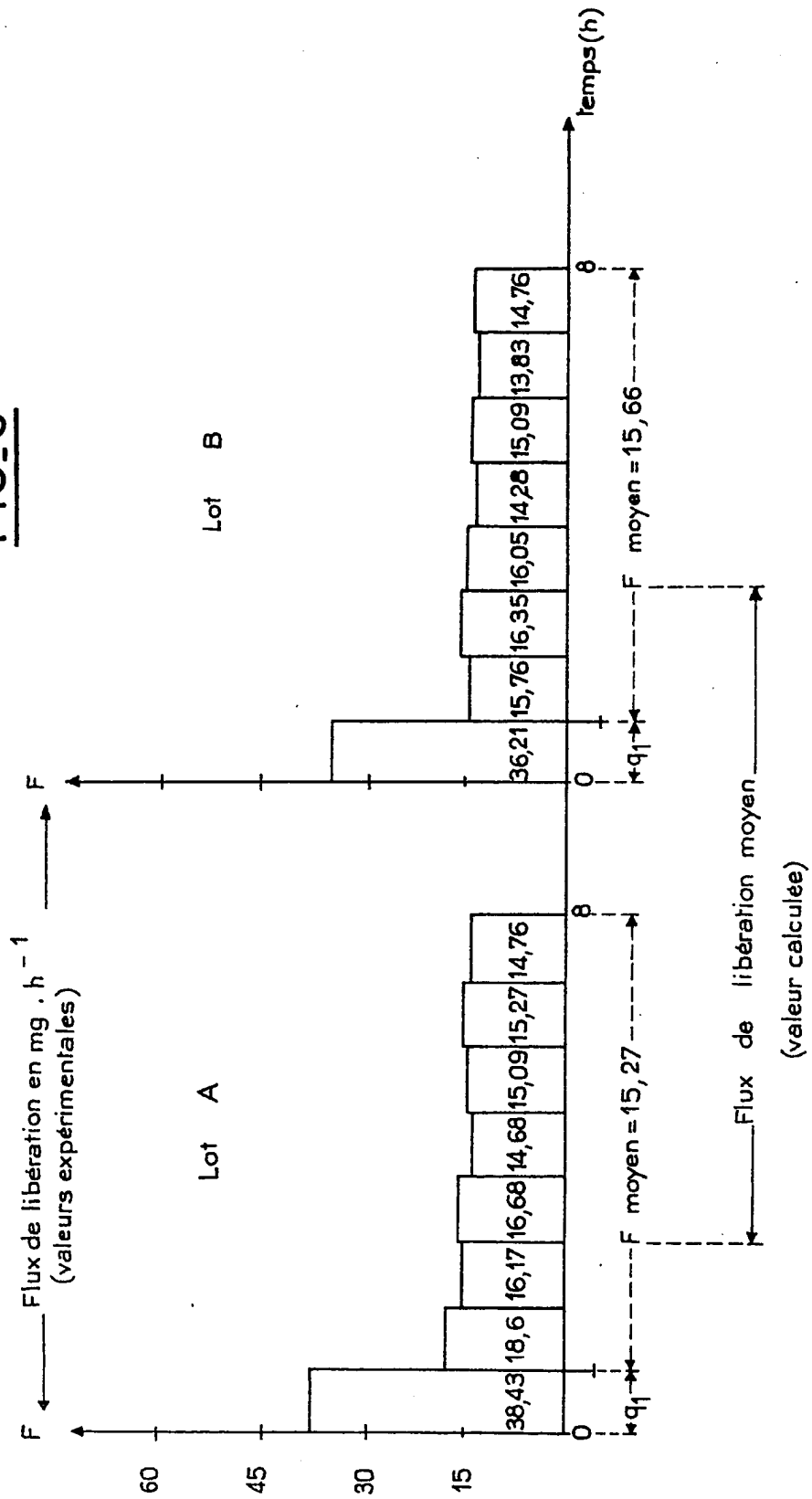
17/ Procédé selon la revendication 16, caractérisé  
25 en ce que la force de compression est environ égale à 5 tonnes.

18/ Procédé selon l'une des revendications 16 et 17, caractérisé en ce que la mise en forme des comprimés est réalisée à l'aide d'une pastilleuse rotative équipée  
30 de poinçons de section oblongue.

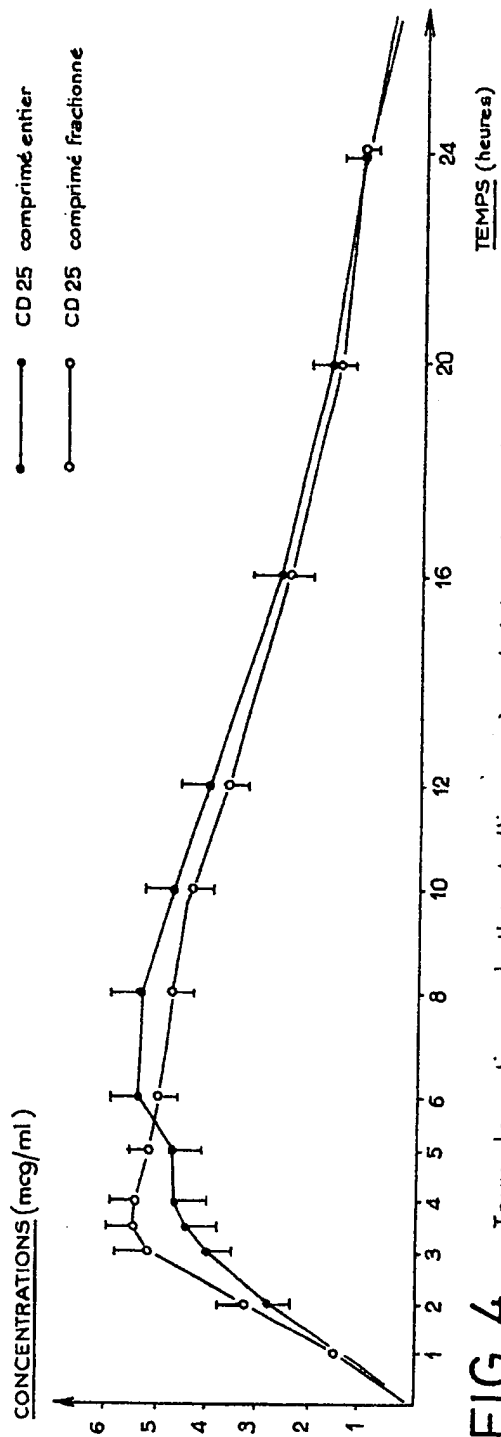




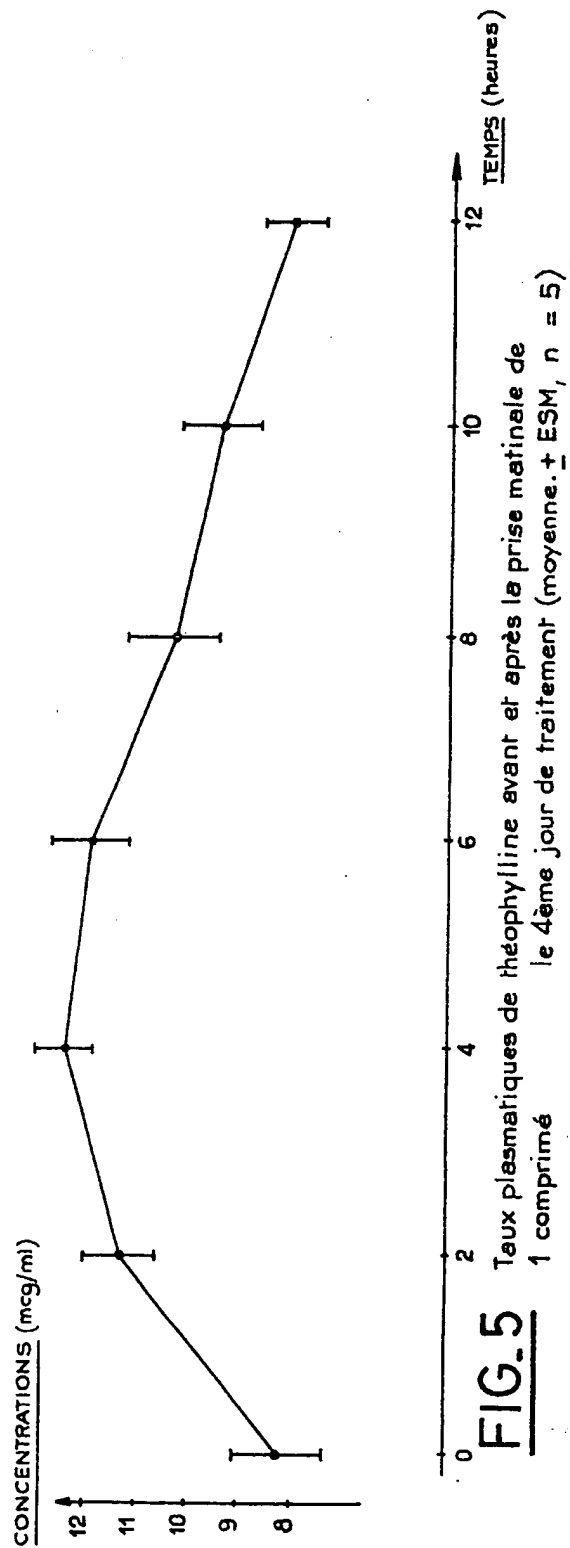


**FIG. 3**

HISTOGRAMMES DE LIBERATION DE LA THEOPHYLLINE



**FIG. 4** - Taux plasmatiques de théophylline après administration orale de 300 mg de théophylline (moyenne  $\pm$  ESM,  $n = 6$ )



**FIG. 5** Taux plasmatiques de théophylline avant et après la prise matinale de 1 comprimé le 4ème jour de traitement (moyenne  $\pm$  ESM,  $n = 5$ )



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0109320

Numéro de la demande

EP 83 40 2073

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 3)
Y	US-A-4 259 314 (LOWEY)  * Revendications; colonne 3, lignes 8-45; colonne 5, lignes 3-9; exemple 3 *	1, 3, 8, 11	A 61 K 9/26 A 61 K 31/52
Y	FR-A-2 070 139 (SHINETSU)  * Revendications; exemple 6; page 3, ligne 31 - page 4, ligne 14 *	1, 7, 10, 11	
A	US-A-4 261 970 (OGAWA et al.)  * Revendications; exemples, tableau 1 *	1, 10-12	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 1, janvier 1982, page 336, no. 11678k, Columbus, Ohio, US & JP - A - 81 122 311 (EISAI CO., LTD.) 25-09-1981 * Abrégé *	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 3)  A 61 K 9/00 A 61 K 31/00
A	FR-A-2 120 101 (SHINETSU)  * Revendications; page 4, lignes 9-37; exemples 4-6 *	1, 10, 11	
A	AT-A- 347 039 (OHRENBERGER) * Revendication; page 3, lignes 21-31, 54-58; tableau II *	1, 10	
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 07-02-1984	Examineur WILLEKENS G.E.J.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire  T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons  & : membre de la même famille, document correspondant			



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0109320

Numéro de la demande

EP 83 40 2073

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			Page 2
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 3)
A	HAGERS HANDBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN PRAXIS, vol. 7, partie A, édition 4, 1971, pages 718-723, Springer-Verlag, Berlin, DE  -----	16-18	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 3)
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 07-02-1984	Examineur WILLEKENS G.E.J.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b>			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons  & : membre de la même famille, document correspondant	